



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Associação entre a Perturbação de Pânico e Doença Arterial Coronária: mito ou realidade?

Renato Ribeiro Gonçalves Laia

JULHO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Associação entre a Perturbação de Pânico e Doença Arterial Coronária: mito ou realidade?

Renato Ribeiro Gonçalves Laia

Orientado por:

Prof. Dr. Samuel Pombo

JULHO'2017

Resumo

Introdução:

O objectivo do presente estudo é o de rever e compilar as principais evidências obtidas pelos estudos que analisaram a associação entre Perturbação de Pânico (PP) e Doença Arterial Coronária (DAC), através da resposta a uma série de perguntas: (1) Qual a epidemiologia da PP? (2) Qual a prevalência de PP nos doentes que recorrem ao SU por queixas de toracalgia? (3) Qual a percentagem de casos em que a dor torácica de etiologia não-cardíaca é devida a PP e não a outras condições que também cursam com este tipo de toracalgia? (4) Qual a prevalência de PP em doentes com DAC? (5) Será que a PP aumenta o risco de desenvolver DAC e ter, consequentemente, mais Enfartes Agudos do Miocárdio (EAMs)? (6) Estarão os EAMs ocorridos em pessoas com PP e DAC associados a maior mortalidade? (7) Quais os mecanismos que explicam a associação entre PP e DAC?

Métodos:

Potenciais estudos foram identificados recorrendo a busca computadorizada na base de dados da PubMed/MEDLINE, usando as palavras-chave: “panic disorder” em conjunto com cada um dos seguintes “chest pain”, “myocardial infarction”, “coronary disease”, “CAD”, “CHD”, “cardiovascular disease”, “cardiovascular mortality”, “mortality”.

Conclusões:

A PP é uma patologia prevalente, sendo que, de todos os doentes que recorrem ao SU por toracalgia, entre 20 - 30% têm PP. Além disso, sabe-se actualmente que a PP e DAC são patologias que frequentemente co-existem no mesmo doente.

A PP predispõe a um aumento de 1,5 a 4 vezes do risco de desenvolver DAC. Esta associação entre a PP e a DAC parece não ser tão evidente para doença arterial estável, sendo mais importante para a ocorrência de SCA, como o EAM. No entanto os EAMs que ocorrem em indivíduos com PP não estão associados a uma maior mortalidade do que aqueles que ocorrem em indivíduos sem PP.

Palavras-chave:

Perturbação de Pânico; Toracalgia; Doença Arterial Coronária; Enfarte Agudo do Miocárdio; Síndromes Coronárias Agudas.

Nota: O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Introduction:

The aim of the present study is to review and compile the main evidences obtained by the studies that analyzed the association between Panic Disorder (PD) and Coronary Artery Disease (CAD), through answering a series of questions: (1) What is the epidemiology of PD? (2) What is the prevalence of PD in patients who have recourse to the ER due to complaints of thoracalgia? (3) What is the percentage of cases in which chest pain of non-cardiac etiology is due to PD and not to other conditions that also occur with this type of thoracalgia? (4) What is the prevalence of PD in patients with CAD? (5) Does PD increase the risk of developing CAD and consequently have more episodes of acute myocardial infarction (AMI)? (6) Are the AMI occurring in people with PD and CAD associated with higher mortality? (7) What mechanisms explain the association between PD and CAD?

Methods:

Potential studies were identified using the computerized search in the PubMed / MEDLINE database, using the keywords: "panic disorder" together with each of the following "chest pain", "myocardial infarction", "coronary disease", "CAD", "CHD", "cardiovascular disease", "cardiovascular mortality", "mortality".

Conclusions:

PD is a prevalent pathology, and of all patients who go to the ER due to thoracalgia, between 20 - 30% have PD. In addition, it is now known that PD and CAD are pathologies that frequently co-exist in the same patient.

PD predisposes to a 1.5- to 4-fold increase in the risk of developing CAD. This association between PD and CAD seems not to be so evident for stable arterial disease, being more important for the occurrence of ACS, such as AMI. However, the AMI that occur in individuals with PD are not associated with a higher mortality than those that occur in individuals without PD.

Key words:

Panic Disorder; Thoracalgia; Coronary Artery Disease; Acute myocardial infarction; Acute Coronary Syndromes.

Note: The final paper expresses the view of the author, not of FML.

Índice

Introdução.....	6
Metodologia.....	7
Resultados/Discussão.....	8
Epidemiologia da Perturbação de Pânico	8
Qual a prevalência de PP nos doentes que recorrem ao SU por queixas de toracalgia?	8
Qual a percentagem de casos em que a dor torácica de etiologia não-cardíaca é devida a PP e não a outras condições que também cursam com este tipo de toracalgia?	11
Qual a prevalência de PP em doentes com DAC?	12
Será que a PP aumenta o risco de desenvolver DAC e ter, consequentemente, mais EAMs ?	15
Estarão os EAM ocorridos em pessoas com PP e DAC associados a maior mortalidade?	19
Quais os mecanismos que explicam a associação entre PP e DAC?.....	22
Conclusão	25
Agradecimentos	26
Bibliografia.....	27
Anexos	36

Introdução

A Perturbação de Pânico é uma patologia crónica do espectro da ansiedade caracterizada pela ocorrência recorrente e inesperada (sem desencadeantes) de ataques de pânico, causando preocupação excessiva e persistente acerca da possibilidade de recorrência de novos ataques, levando por vezes a alterações maladaptativas do comportamento do indivíduo (por exemplo, evitar o exercício ou locais desconhecidos). Os ataques de pânico, por sua vez, consistem em episódios súbitos de medo intenso ou desconforto que se associam a pelo menos quatro dos treze sintomas somáticos e cognitivos que fazem diagnóstico da patologia (*ver Anexo 1: Critérios de Diagnóstico para Perturbação de Pânico segundo DSM-V*). Alguns destes sintomas, tais como a toracalgia, as palpitações, a dispneia, a sudorese, a sensação de desmaio, os calafrios ou a náusea, são também comumente observados durante a ocorrência de uma Síndrome Coronária Aguda (SCA), de que é exemplo o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM).

Ao contrário do que acontece com a relação entre Doença Arterial Coronária (DAC) e outras doenças mentais, que foi já extensamente estudada (como é o caso da depressão), pouco foi esclarecido de forma satisfatória acerca da relação entre a Perturbação de Pânico (PP) e a DAC, apesar da também já extensa literatura sobre o assunto.

Apesar das incertezas ainda existentes acerca da extensão da relação entre estas patologias, está actualmente bem estabelecido que os ataques de pânico são causa frequente de dor torácica de etiologia não cardíaca, motivando frequentes idas destes doentes ao serviço de urgência (SU), receando um possível EAM, assim como a frequência de consultas de Cardiologia, na tentativa de explicar os seus sintomas.

No entanto, a relação entre as duas patologias não se esgota na partilha de sintomas. Dos doentes que recorrem ao SU por queixas de toracalgia, alguns têm apenas PP (e esta justifica a totalidade dos seus sintomas) e noutros coexistem PP e DAC comórbidas, existindo evidência de que os ataques de pânico são um provável factor de risco independente para vir a desenvolver DAC ou mesmo EAM.

Tendo isto em conta, coloca-se a questão sobre se os doentes com PP, depois de conhecerem o seu diagnóstico e de estarem a ser acompanhados e medicados, ao se depararem com a sintomatologia que é típica de ambas as patologias em questão, a menosprezam inicialmente por julgarem tratar-se de mais um ataque de pânico, de carácter auto-limitado, ou se, pelo contrário, mais rapidamente consultam o SU por

recearem tratar-se de um EAM. Isto é relevante porque pode dar-se o caso de os doentes com PP adiarem a ida ao SU e com isto complicarem o seu prognóstico, o que se poderia traduzir num eventual aumento da morbi-mortalidade dos EAMs. Pelo contrário, também se pode dar o caso de recorrerem ao SU muito precocemente com a instalação dos sintomas e por isso haver uma melhoria do seu prognóstico.

Este artigo tem então como objectivo fazer uma revisão temática da literatura, abordando as várias perspectivas que ao longo do tempo existiram sobre a relação entre a PP e o EAM.

Metodologia

Potenciais estudos foram identificados recorrendo aos motores de busca electrónicos PubMed/MEDLINE. Foram usadas as seguintes palavras-chave: “panic disorder” em conjunto com cada um dos seguintes “chest pain”, “myocardial infarction”, “coronary disease”, “CAD”, “CHD”, “cardiovascular disease”, “cardiovascular mortality”, “mortality”. Foi também feita pesquisa manual de artigos nas bibliografias dos artigos encontrados, principalmente na de outros artigos de revisão. Não foi imposta nenhuma limitação no que diz respeito à data ou à proveniência dos artigos pesquisados devido à relativamente limitada investigação nesta área. Apenas se incluíram os artigos que abordavam especificamente Perturbação de Pânico, sendo excluídos aqueles que abordavam doenças relacionadas (p. ex: ansiedade, ansiedade fóbica, agorafobia, etc.).

Procurou-se fazer a análise dos artigos encontrados de uma forma integradora, tendo por base uma linha de raciocínio bem definida em que cada capítulo deste trabalho corresponde a uma pergunta e sua respectiva resposta nos leva à próxima pergunta. Isto permite-nos perceber a importância de responder individualmente a cada uma das perguntas, explorando as pequenas diferenças entre os artigos analisados. Por fim, tenta-se perceber se os pacientes com PP têm mais DAC/EAM e se os EAM sofridos por estes estão associados a maior ou menor mortalidade comparativamente à população em geral, assim como compreender os mecanismos fisiopatológicos que poderão justificar esta relação.

Resultados/Discussão

Epidemiologia da Perturbação de Pânico

Com base num estudo de Kessler et al [1], realizado em 2012 nos Estados Unidos da América (EUA), chegou-se à conclusão que, nesse país, a prevalência da PP ao longo da vida era de 3,8% e que a prevalência da PP nos 12 meses que precederam o estudo era de 2,4%.

Por sua vez, uma revisão sistemática de 2005 de treze estudos europeus [2] relatou uma prevalência de PP na população em geral de 1,8% nos 12 meses que precederam o estudo.

Há que ter em conta, no entanto, que os ataques de pânico podem ocorrer isoladamente ou em várias outras doenças que não a PP, tal como na agorafobia ou em outras perturbações fóbicas, estimando-se que 28,3% da população experiencie pelo menos um ataque de pânico ao longo das suas vidas [3].

Também é importante ter em conta que a PP é duas vezes mais frequente no sexo feminino e que o seu início se dá, mais comumente, na adolescência ou no início da vida adulta. [2, 4]

Qual a prevalência de PP nos doentes que recorrem ao SU por queixas de toracalgia?

A toracalgia é um sintoma frequente nos ataques de pânico, com estudos a indicar a sua ocorrência em 22% [5] a 70% [6] destes ataques. Isto pode levar a que estes doentes recorram frequentemente aos serviços médicos, seja ao SU, por julgarem poder tratar-se de uma SCA, a qual apresenta uma elevada mortalidade, seja a consultas de Cardiologia, no sentido de estudar a etiologia da sua toracalgia.

Ao longo do tempo, vários foram os estudos que analisaram a prevalência da PP em várias populações cardiológicas, quer em contexto de urgência quer em contexto de consulta de especialidade. Neste trabalho, achou-se particularmente relevante estudar a prevalência da PP nos doentes que davam entrada nos SUs/unidades coronárias com

toracalgia de etiologia desconhecida. Isto permite-nos ter uma noção da percentagem de casos em que há a possibilidade de a toracalgia se dever a um ataque de pânico e não a um evento coronário agudo, embora este tenha obviamente que ser excluído.

Um dos primeiros estudos a explorar esta relação, realizado por Carter et al. em 1992 [7], avaliou 62 pacientes consecutivos que se apresentavam com toracalgia aguda, de causa inexplicada, e eram subsequentemente admitidos na “Unidade de Cuidados Coronários” desse hospital. Observou uma prevalência de PP de 31% no total desses doentes. Mais ainda, dos que tinham PP, 21% apresentava DAC comórbida.

Noutro estudo transversal levado a cabo por Yingling et al. em 1993 [8], foram avaliados 334 doentes consecutivos que recorreram ao SU de um hospital universitário, por apresentarem toracalgia aguda de causa desconhecida. Deste total de 334 doentes, 229 responderam a questionários validados e observou-se que 17,5% apresentavam critérios diagnósticos para PP. Esta patologia era mais frequente naqueles que apresentavam toracalgia do tipo não anginoso. Observou-se também que, daqueles a quem foi feito o diagnóstico de PP, 32,5% tinham DAC comórbida.

Igualmente, Fleet et al., num estudo transversal de 1996 [9] em que se avaliaram 441 pacientes consecutivos que consultaram o SU de um hospital universitário especializado em cuidados cardíacos, chegaram à conclusão que 108 (aproximadamente 25%) dos pacientes que consultavam o serviço de urgência por queixas de toracalgia apresentavam critérios de diagnóstico para PP, sendo que, destes, quase metade (44%) apresentava também DAC comórbida. Destes 108 pacientes com PP, 80% apresentavam toracalgia atípica ou não-anginosa. De notar ainda que se observou, tal como no estudo de Carter [7], que os pacientes com PP eram significativamente mais jovens que aqueles sem PP.

Finalmente, Worthington et al. um estudo de 1997 [10] com mais de 1000 pacientes, observou que 20% dos doentes que recorriam ao SU, com queixas de dor torácica de etiologia não esclarecida, apresentavam critérios diagnósticos para PP.

Para além do SU, os doentes com PP também são observados muitas vezes em consulta de Cardiologia no sentido de esclarecer a etiologia da sua toracalgia. Desta forma, compilou-se sumariamente (ver Tabela 1) os estudos cuja população foram este tipo de doentes, assim como os seus respectivos resultados quanto à prevalência da PP.

	Estudo	Tipo de Participantes	Prevalência (%) de PP na amostra
Toracalgia de causa desconhecida investigada em Consulta	Katon et al. 1988 [11]	Pacientes de ambulatório referenciados para consulta de Cardiologia por toracalgia	20% (15/74)
	Cormier et al. 1988 [12]	Pacientes com toracalgia de causa desconhecida referenciados para coronariografia ou prova de esforço	27% (26/98)
	Basha et al. 1989 [13]	Pacientes com história DAC que se apresentam com toracalgia	27% (13/49)
	McCroskeri et al. 1991 [14]	Pacientes com toracalgia de causa desconhecida que realizam coronariografia	21% (30/144)
	Carney et al. 1990 [15]	Pacientes com toracalgia/desconforto de causa desconhecida referenciados para coronariografia	5% (5/100)
	Carter et al. 1994 [16]	Pacientes consecutivos com toracalgia de causa desconhecida referenciados para Cintigrafia de Perfusão Miocárdica sob stress	56% (28/50)
	Dammen et al. 1999 [17]	Pacientes referenciados para consulta de Cardiologia por toracalgia	38% (76/199)
	Valkamo et al. 2001 [18]	Pacientes com toracalgia de causa desconhecida que fizeram entrevista psiquiátrica 1 dia antes de realizarem coronariografia (para determinar se era de causa cardíaca)	3% (6/200)

Tabela 1 - Prevalência da Perturbação de Pânico em doentes com toracalgia que frequentam consulta de Cardiologia para esclarecer etiologia da sintomatologia (cardíaca vs. não-cardíaca)

Concluimos então que a PP é uma patologia frequentemente encontrada nos doentes que recorrem aos SUs por queixas de toracalgia, com uma prevalência que, de forma aproximada, se pode estimar entre 20% a 30% destes doentes. Nas consultas de Cardiologia a prevalência da PP é mais heterogénea, mas a maior parte dos estudos mostra prevalências semelhantes às encontradas no SU, ou seja na ordem dos 20% a 30%.

No entanto, o facto de a toracalgia se manifestar em alguém que recebe o diagnóstico de PP não quer necessariamente dizer que esta se deva a um ataque de pânico. Pode dar-se o caso de o doente, que por acaso também tem PP, estar a sofrer uma SCA. Atendendo a isto, iremos de seguida tentar perceber, nos doentes a quem foi excluída uma SCA e que por isso têm toracalgia não-anginosa/de causa não-cardíaca, qual a percentagem de casos em que esta sintomatologia é devida a PP e não a outras condições que também possam cursar com toracalgia de causa não-cardíaca.

Posteriormente, interessa também perceber se a PP e a DAC são patologias frequentemente comórbidas, ou seja, averiguar a prevalência da PP em doentes com DAC.

Qual a percentagem de casos em que a dor torácica de etiologia não-cardíaca é devida a PP e não a outras condições que também cursam com este tipo de toracalgia?

Para além dos ataques de pânico, a toracalgia de etiologia não-cardíaca pode ser devida a inúmeras patologias, tais como dores musculoesqueléticas, espasmo esofágico, outras doenças mentais (como depressão), doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), pleurite, entre outras. O objectivo de responder a esta pergunta prende-se com tentar indagar a percentagem de casos em que, do total de ocorrências de toracalgia no SU, esta se poderá dever verdadeiramente a um ataque de pânico.

Vários estudos foram feitos para avaliar a prevalência da PP em doentes com toracalgia a quem fora excluída uma SCA. Estes estudos encontram-se sumarizados na Tabela 2. De realçar que, nestes estudos, a população estudada apresenta uma característica diferenciadora dos estudos anteriormente referidos, ou seja, apenas considera doentes que apresentavam toracalgia não-anginosa ao invés de qualquer tipo de toracalgia.

Estudo	Tipo de Participantes	Prevalência (%) de PP na amostra
Toracalgia Atípica/Não-Anginosa estudada em Consulta	Beitman et al. 1987 [19]	Pacientes de Cardiologia em ambulatório com toracalgia não-anginosa 57% (59/103)
	Wulsin et al. 1988 [20]	Pacientes com toracalgia atípica aguda, a quem foi descartada DAC 16% (8/49)
	Ayuso Mateos et al. 1989 [21]	Pacientes de ambulatório com toracalgia atípica ou não-anginosa 47% (53/112)
	Kushner et al. 1989 [22]	Pacientes de ambulatório e internados com toracalgia atípica 49% (91/187)
	Wulsin et al. 1991 [23]	Pacientes com toracalgia atípica aguda, a quem foi descartada DAC 31% (11/35)
	Wulsin et al. 2002 [24]	Pacientes que consultam o SU com toracalgia e, por apresentarem baixo risco de SCA, são triados para a Consulta de toracalgia 32% (50/156)
Doentes com toracalgia a quem foi excluída DAC; seguidos em Consulta	Beitman et al. 1987 [25]	Pacientes com toracalgia e coronárias normais ou com achados incipientes 33% (11/33)
	Mukerji et al. 1987 [26]	Pacientes com toracalgia e coronárias normais ou com achados incipientes 33% (8/24)
	Beitman et al. 1989 [27]	Pacientes com toracalgia e coronárias normais ou com achados incipientes 34% (32/94)
	Potts et al. 1995 [28]	Pacientes com toracalgia e coronárias normais ou com achados incipientes 15% (6/41)

Tabela 2 - Prevalência da Perturbação de Pânico em doentes com toracalgia atípica ou naqueles a quem foi excluída uma SCA.

Destes estudos conclui-se que, se considerarmos apenas os doentes com toracalgia não-anginosa, a prevalência de PP aumenta para 15-57%, com a maioria dos estudos a colocarem-na acima dos 30%.

Estas conclusões foram corroboradas também por outros estudos, já referidos anteriormente, como é o caso do estudo realizado por Basha et al. em 1989 [13]. Nesse estudo observou-se que, de todos os doentes com DAC que manifestavam toracalgia típica, nenhum deles tinha critérios para PP, enquanto que, por outro lado, todos os doentes que apresentaram critérios para PP manifestavam toracalgia atípica/não-anginosa. No estudo de Katon et al. [11] observou-se também que cerca de 30% das toracalgias encontradas na consulta de Cardiologia e que se percebia serem de causa não cardíaca eram devidas a PP.

Também Carter et al., no seu estudo de 1992 [7], concluíram que, embora a PP e a DAC pudessem coexistir em doentes com toracalgia aguda, a prevalência da PP parecia ser maior naqueles a quem tinha sido excluída doença cardíaca.

Por sua vez, numa revisão da literatura realizada em 2000, Fleet et al. [29] concluiu que a associação entre DAC e PP era mais forte em doentes com dor torácica atípica ou em que os sintomas não eram completamente explicados por DAC.

Isto permite-nos supor que uma parte significativa dos casos de dor torácica não anginosa poderão ser devidos a um provável ataque de pânico no contexto de uma PP, já que esta patologia é bastante prevalente naqueles a quem se excluiu uma SCA. No entanto, mais uma vez, não é possível garantir que a PP seja a causa da toracalgia, uma vez que existem outras etiologias de dor torácica não cardíaca que necessitam primeiro ser excluídas para que se possa chegar a esta conclusão de forma mais sólida.

Adicionalmente, conclui-se também que a PP é mais prevalente em doentes com dor não-anginosa ou atípica.

Qual a prevalência de PP em doentes com DAC?

Interessa aqui perceber qual a probabilidade de, perante um doente com PP diagnosticada que se apresenta no SU com toracalgia, este sintoma ter como etiologia mais provável uma SCA ou um ataque de pânico. Se as patologias mostrarem ser

frequentemente comórbidas, isto quer dizer que, perante um doente com PP e toracalgia, a probabilidade de se tratar de um ataque de pânico ou de uma SCA é igualmente alta.

Por outro lado, se os doentes com PP raramente tiverem DAC (ou seja, se as doenças raramente co-existirem na mesma pessoa), então isto torna menos provável que, no caso de um doente com PP que se apresente no SU com toracalgia, este sintoma seja devido a uma SCA. Contudo, dado a alta mortalidade que as SCA apresentam, estas terão que ser sempre necessariamente excluídas.

Numa revisão da literatura frequentemente citada, levada a cabo por Fleet, Lavoie e Beitman em 2000 [29], em que se analisaram 8 estudos, concluiu-se que a PP era prevalente em doentes com DAC, com prevalências que variavam de 6,5% a 53%. Não se percebeu, contudo, até que ponto a PP conferia risco de desenvolver DAC ou contribuía para o seu agravamento.

No entanto, outros estudos têm vindo a mostrar prevalências diferentes em várias populações cardiológicas (ver Tabela 3).

Como podemos constatar pelos resultados dos estudos acima mencionados, há uma grande heterogeneidade na prevalência de PP encontrada em diversas populações com DAC. Contudo, é importante salientar que a prevalência de PP nos doentes com DAC é superior à encontrada na população em geral. Isto indica-nos que deverá existir alguma relação entre as duas patologias, o que pode acontecer por a PP poder, eventualmente, aumentar o risco de desenvolver DAC, ou a DAC aumentar o risco de desenvolver PP, ou porque existe algum factor patológico comum que aumenta o risco de desenvolver ambas as patologias.

No entanto, uma análise mais cuidadosa das características de cada uma das populações poderá explicar alguma dessa heterogeneidade. Por exemplo, os estudos de Frasure-Smith and Lesperance 2008 [30], Bankier et al. 2004 [31] e Annagur et al. 2015 [32] foram realizados em pessoas com DAC estável, tendo os próprios investigadores de alguns destes estudos concluído que a PP possivelmente não se associa a doença estável. Por sua vez, os estudos de Todaro et al. 2007 [33] e Bunevicius et al. 2013 [34] tinham como participantes indivíduos a realizar reabilitação cardíaca, sendo sabido que quem tem PP adere menos a este tipo de programas [35], e isso poderá justificar as baixas prevalências de PP nestes indivíduos.

Há, então, a percepção de que, apesar da heterogeneidade de resultados, existe aparentemente comorbilidade frequente entre as duas patologias. Este facto, por sua vez, leva-nos a questionar se a PP poderá aumentar o risco de desenvolver DAC.

Estudo		Tipo de Participantes	Prevalência (%) de PP em doentes com DAC diagnosticada
Toracalgia de causa desconhecida investigada na Urgência	Carter et al. 1992 [7]	Pacientes com toracalgia aguda admitidos numa Unidade de Cuidados Coronários	11% (4/35)
	Yingling et al. 1993 [8]	Pacientes com toracalgia aguda de causa desconhecida que recorrem ao SU	19% (13/67)
	Fleet et al. 1998 [36]*	Pacientes em ambulatório que recorrem ao SU por toracalgia	34% (25/74)
Toracalgia de causa desconhecida investigada em Consulta	Katon et al. 1988 [11]*	Pacientes de ambulatório referenciados para consulta de Cardiologia por toracalgia	6,5% (3/46)
	Cormier et al. 1988 [12]	Pacientes com toracalgia de causa desconhecida referenciados para coronariografia ou prova de esforço	7% (3/49)
	McCroskeri et al. 1991 [14]	Pacientes com toracalgia de causa desconhecida que realizam coronariografia	18% (19/103)
	Carney et al. 1990 [15]	Pacientes com toracalgia/desconforto de causa desconhecida referenciados para coronariografia	0% (0/52)
	Carter et al. 1994 [16]	Pacientes consecutivos com toracalgia de causa desconhecida referenciados para Cintigrafia de Perfusão Miocárdica sob stress	14% (1/7)
	Dammen et al. 1999 [17]	Pacientes em ambulatório referenciados para consulta de Cardiologia por toracalgia	22% (7/32)
	Valkamo et al. 2001 [18]	Pacientes com toracalgia de causa desconhecida que fizeram entrevista psiquiátrica 1 dia antes de realizarem coronariografia (para determinar se era de causa cardíaca)	3% (5/153)
Doentes a ser acompanhados para DAC	Parker et al. 2010 [37]	Pacientes internados por EAM	2,5% (12/489)
	Tully and Pennix 2012 [38]	Pacientes com DAC a aguardar revascularização coronária electiva/urgente	7,6% (12/158)
	Frasure-Smith and Lesperance 2008 [30]	Pacientes com DAC estável (2 meses após hospitalização por EAM)	2% (16/804)
	Bankier et al. 2004 [31]	Pacientes com DAC estável	0% (0/100)
	Annagur et al. 2015 [32]	Pacientes que tiveram EAM 1 a 6 meses antes da entrevista psiquiátrica	1,7% (2/116)
DAC a fazer Reabilitação Cardíaca	Todaro et al. 2007 [33]	Pacientes com DAC a fazer Reabilitação Cardíaca	4,7% (7/150)
	Bunevicius et al. 2013 [34]	Pacientes com DAC que iam iniciar Reabilitação Cardíaca	1% (4/523)

Tabela 3 - Prevalência da Perturbação de Pânico em doentes com DAC.

*Estudos também referidos na revisão elaborada por Fleet, Lavoie e Beitman em 2000

Será que a PP aumenta o risco de desenvolver DAC e ter, consequentemente, mais EAMs ?

O facto de se perceber que a PP e a DAC coexistem com alguma frequência na mesma pessoa (ou seja, são patologias comórbidas) leva-nos a questionar se esta coexistência é meramente fortuita, ou se, pelo contrário, a ocorrência de PP, em indivíduos inicialmente saudáveis, aumenta a predisposição para vir a desenvolver DAC e eventuais EAM. Neste trabalho contornou-se a possibilidade da DAC aumentar a predisposição para PP por, nos diversos artigos explorados, esta já existir antes do desenvolvimento da DAC.

Se acontecer que a PP aumente o risco de desenvolver DAC, torna-se expectável que os doentes com PP desenvolvam DAC em algum momento da sua vida, e portanto isto explicaria o porquê de encontrarmos tão frequentemente ambas as patologias na mesma pessoa.

A segunda parte da pergunta, relativa à ocorrência de EAMs, é importante porque ter maior propensão para desenvolver DAC não significa necessariamente sofrer mais EAMs, já que o doente pode eventualmente apresentar DAC estável (angina estável, obstrução das coronárias sem sintomatologia) sem nunca ocorrer nenhuma SCA. Ou seja, importa perceber se a DAC que se desenvolve no seio de uma PP está associada a um pior ou melhor prognóstico, ou se, pelo contrário, a PP apenas confere maior risco de desenvolver DAC e, depois de esta estar instalada, o risco de SCA apresentado é o mesmo de qualquer outra pessoa com DAC.

Na sequência de vários estudos [39–44] que inicialmente estabeleceram uma relação entre PP (ou formas de ansiedade relacionadas) e o desenvolvimento de DAC, Weissman et al. [45] estudou a associação entre a PP e doenças cardiovasculares/cerebrovasculares numa comunidade aleatória, analisando para isso doentes com PP, doentes com outras patologias psiquiátricas que não PP e indivíduos sem patologia psiquiátrica. Os resultados mostraram que os participantes com PP tinham risco aumentado de vir a ter hipertensão arterial, EAM e AVC comparativamente aos indivíduos sem patologia psiquiátrica. Comparativamente com os indivíduos com outras patologias psiquiátricas que não PP, os doentes com PP apenas tinham aumento do risco para AVC. Os autores deste estudo concluíram, ainda que com algumas reservas, haver uma associação entre a PP e a ocorrência de eventos cardiovasculares/cerebrovasculares, em linha com as conclusões dos estudos prévios.

Estudos de coorte mais recentes vieram aumentar a evidência de que a PP parece estar relacionada com o aumento da probabilidade de desenvolver DAC no futuro.

Num destes estudos de coorte [46], realizado por Gomez-Camirero et al. em 2005, um grupo de 39.920 indivíduos com PP e um igual número de controlos sem PP (que entravam no estudo ao mesmo tempo que os respectivos doentes com PP) foram seguidos desde o momento do diagnóstico de PP até à primeira evidência de DAC, o que, neste estudo, correspondeu a um intervalo de tempo médio de 1,5 anos. Chegou-se à conclusão que os doentes com PP tinham aproximadamente o dobro do risco de desenvolver DAC comparativamente aos controlos, mesmo após ajustando para factores de risco tais como a idade, obesidade, hábitos tabágicos, depressão e alguns tipos de medicação cardiovascular. Observou-se também que um subgrupo de doentes com PP e depressão co-mórbida apresentava um risco quase 3 vezes superior de desenvolver DAC comparativamente aos controlos.

Noutro estudo de coorte norte-americano [47], realizado por Smoller et al. em 2007, analisou-se um total de 3.369 mulheres saudáveis na pós-menopausa (com idades entre os 51 e os 83 anos) que haviam participado no “Myocardial Ischemia and Migraine Study”. Estas mulheres preencheram um questionário acerca da ocorrência de ataques de pânico nos 6 meses precedentes, tendo 10% preenchido critérios para PP. Passados 5,3 anos comparou-se, entre outros resultados, a incidência de EAMs das mulheres com diagnóstico de PP comparativamente às mulheres saudáveis, tendo-se chegado à conclusão que a PP conferia um risco 4,2 vezes superior de desenvolver DAC, mesmo após ajuste para vários factores de confundimento.

Outra coorte de doentes de cuidados primários, seguida por Walter et al. em 2008 [48], e que compreendia 57.615 indivíduos com PP e 347.039 controlos coincidentes em sexo e idade, concluiu que os doentes com PP com menos de 50 anos tinham risco 1,38 vezes aumentado de desenvolver EAM, o que não acontecia nos indivíduos com mais de 50 anos. Observou-se ainda um aumento do risco de desenvolver DAC em todas as idades, sendo no entanto este risco maior nos indivíduos com menos de 50 anos (<50 anos: HR: 1,44; >50 anos HR: 1,11). De salientar ainda que se observou que a probabilidade de desenvolver DAC aumentava com o número de ataques de pânico ocorridos.

Num estudo longitudinal, realizado em 2008 por Bull Bringager et al. [49], avaliaram-se 199 doentes com toracalgia de causas desconhecidas que haviam sido referenciados para consulta de Cardiologia, onde se investigou a presença de PP e de

DAC nesse momento. Passados 9 anos, reavaliaram-se certos outcomes cardíacos, tais como mortalidade e eventos cardiovasculares, dos doentes com PP versus aqueles sem PP. Observou-se que os primeiros não desenvolviam mais DAC comparativamente aos doentes sem PP, assim como também não apresentavam mortalidade cardiovascular significativamente mais elevada que aqueles sem PP, pelo que se concluiu não haver associação entre PP e morbilidade ou mortalidade cardiovascular,

Outro estudo, um dos mais importantes deste tipo, foi realizado por Chen et al. em 2009 [50]. Foi um estudo feito a nível nacional, a partir de dados da “Taiwan National Health Insurance Research Database”, que avaliou o risco dos indivíduos com PP virem a ter um EAM após um ano de follow-up. A população do estudo incluía uma coorte de 9641 doentes com PP e uma coorte de 28923 controlos coincidentes sem PP. Observou-se que, após 1 ano de follow-up, 4,77% dos doentes com PP teve pelo menos um EAM, comparativamente a 2,73% daqueles sem PP. Após ajuste dos resultados para certas doenças médicas e outras características socio-demográficas, constatou-se que o risco de ocorrência de EAM era 1,75 vezes maior nos doentes com PP comparativamente aos controlos.

Outro estudo realizado por Batelaan et al. em 2013 [51] considerou uma população de 5149 pessoas sem doença cardiovascular conhecida. Dos doentes selecionados, faziam parte 467 indivíduos com perturbação da ansiedade, dos quais 257 foram incluídos no grupo do pânico (constituídos por aqueles com PP e por aqueles com ataques de pânico sem critérios para PP). Passados 3 anos do início do estudo, avaliou-se a incidência de doença cardiovascular através de um questionário aos doentes, para identificar doença cardíaca grave ou SCA, tendo-se excluído os doentes com eventos fatais. No grupo do pânico 1,9% desenvolveu doença cardiovascular, comparativamente a 1,1% daqueles sem nenhuma perturbação de ansiedade. Ao contrário de outros estudos, no caso do grupo do pânico esta associação não foi estatisticamente significativa, mesmo ajustando para factores socio-demográficos, comportamentais, comorbilidades e outras co-variáveis. De notar que o facto de se terem incluído neste grupo doentes com ataques de pânico, mas sem critérios diagnósticos para PP pode ter contribuído para este resultado. Outras limitações são o facto de se terem excluído eventos fatais, o facto da doença cardiovascular ser auto-reportada e de não ser especificamente DAC, e principalmente, o facto de se terem desenvolvido muito poucos casos de doença cardiovascular.

Numa revisão sistemática com meta-regressão de 12 estudos [52], realizada por Tully et al. em 2015 e que inclui mais de 1 milhão de pacientes, observou-se que a PP estava significativamente associada com o aumento do risco de incidência de DAC (HR: 1,49), de ocorrência de eventos cardíacos major adversos (HR: 1,40) e de EAM (HR: 1,36), mesmo controlando para certos factores de confundimento, tais como depressão comórbida.

Numa revisão sistemática realizada em 2016 por Caldirola [53], alguns estudos mostraram um aumento da prevalência de PP ao longo da vida em doentes com DAC, apesar de apresentarem uma prevalência actual semelhante à da população em geral. Isto sugere que uma história passada de PP, mesmo na ausência de sintomas de pânico actuais, possa ser relevante para o desenvolvimento de DAC.

De salientar ainda dois estudos, realizados em pacientes com DAC estável, que concluíram que a doença estável não se associava à PP. O primeiro [31], tinha como objectivo investigar a prevalência de diversas doenças mentais na DAC estável. Para isso, analisou uma amostra de 100 doentes de ambulatório com DAC estável, tendo encontrado uma prevalência de 0% de PP. O segundo [30] foi feito numa população de 804 doentes, dois meses após alta de hospitalização por SCA, encontrando-se estáveis. Embora o objectivo principal deste estudo não fosse estudar a prevalência da PP na população, é no entanto referido que se encontrou uma prevalência de 2% de PP, o que é uma prevalência semelhante à encontrada na população em geral. Os resultados de ambos os estudos levam a inferir que a PP não se associa a doença cardíaca estável, pelo que será de supor que a DAC que ocorre em pacientes com PP leva mais frequentemente à ocorrência de SCAs. No entanto, ambos os estudos foram realizados em populações com idades médias acima dos 50 anos, o que, tendo em conta que a prevalência da PP sofre uma grande diminuição nesta faixa etária [54], pode ter influenciado a baixa prevalência de PP encontrada em ambos os estudos.

Observamos assim que, dos sete estudos prospectivos aqui mencionados, apenas dois não encontram uma associação estatisticamente significativa entre ter PP e vir a desenvolver DAC. Assim sendo, e de acordo com a meta-análise de Tully [52] já aqui mencionada, poderá concluir-se que a PP aumenta o risco de desenvolver DAC e contribui para a progressão e agravamento desta doença, tendo a maior parte dos estudos mostrado um aumento do risco de 1,5 a 4 vezes. Adicionalmente, conclui-se que a PP aumenta não só o risco de desenvolver DAC mas também o risco de ocorrência de EAM, parecendo não se associar a DAC estável.

Vale a pena salientar que o aumento do risco observado é semelhante ao encontrado noutras perturbações do espectro da ansiedade. [55] Esta constatação pode sugerir que os mecanismos fisiopatológicos comuns das perturbações do espectro da ansiedade possam ser o mecanismo causal responsável pela relação entre estas doenças e o desenvolvimento e agravamento da DAC.

Estarão os EAM ocorridos em pessoas com PP e DAC associados a maior mortalidade?

Na década de 80, Coryell et al. realizaram dois estudos [39][40], um com doentes internados com (provável) PP e outro com doentes de ambulatório com uma forma de ansiedade semelhante a PP (embora não pudesse ser rigorosamente definida como tal) [41]. Ambos concluíram que os doentes do sexo masculino apresentavam um excesso de mortalidade por doenças cardiovasculares, havendo o dobro de probabilidade de morrerem de eventos cardiovasculares relativamente à média da população. De notar que esta relação apenas se verificou para o sexo masculino. Contudo, em relação a estes estudos, há que ter em conta que apresentam bastantes limitações metodológicas [56], tais como diagnósticos pouco precisos, falta de ajuste para outras condições médicas e psiquiátricas e amostras de tamanho reduzido. Isto faz com que seja difícil a generalização dos seus resultados, obrigando a uma interpretação cautelosa destes. Foram, no entanto, estudos importantes no sentido de evidenciarem pela primeira vez este aparente excesso de mortalidade.

De seguida temos aquele que é, talvez, o estudo mais robusto e que procurou responder de forma mais objectiva à questão de os doentes com PP terem ou não um aumento de mortalidade associado ao aumento de DAC. Este estudo, realizado por Walters et al [48] em 2008 e que foi já referido anteriormente, mostra, surpreendentemente, uma ligeira mas significativa diminuição da mortalidade relacionada com DAC em todas as idades do grupo de pânico; ou seja, segundo este estudo, os doentes com pânico têm maior probabilidade de desenvolver DAC, mas esta doença parece ser menos vezes fatal nestes indivíduos. Uma possível explicação para isto decorre do facto de os pacientes com pânico serem mais conscientes das suas sensações corporais e apresentarem-se mais vezes e mais cedo nos SU, pelo que têm

mais probabilidade de ter os seus eventos cardiovasculares identificados e tratados precocemente, reduzindo assim a mortalidade relacionada com DAC.

Num outro estudo prospectivo [37], realizado em 2010, Parker et al. exploraram a prevalência de diversas doenças do espectro da ansiedade numa população de 489 indivíduos que haviam sido internados por SCA (EAM ou angina instável). Na fase inicial do estudo, encontrou-se uma prevalência de PP ao longo da vida de 6,3%, ou seja, aproximadamente o dobro daquela encontrada por Kessler et al. [1] na população em geral. Após 1 ano, avaliou-se a incidência de mortes cardiovasculares ou de re-internamentos por causas cardíacas nos doentes com patologia psiquiátrica, tendo-se comparado estes resultados com os daqueles que não apresentavam a doença em questão e com os daqueles que não apresentavam nenhuma doença psiquiátrica. Observou-se que 20% dos indivíduos com PP foram re-internados ou morreram de causas cardíacas, comparativamente a 18,6% dos indivíduos sem PP e a 21,2% daqueles sem doença psiquiátrica. Os investigadores concluíram assim não haver uma influência estatisticamente significativa da PP nos resultados cardiovasculares, apesar de a tendência observada ser no sentido de um pior resultado.

Após 5 anos, a mesma equipa de investigadores voltou a avaliar os mesmos resultados nos mesmos doentes, tendo chegado às mesmas conclusões, ou seja, que apesar de não ser estatisticamente significativa, a tendência era a PP associar-se a piores resultados cardiovasculares [57].

Há que ter em conta, no entanto, que estes estudos não avaliaram isoladamente a mortalidade por EAM, mas sim o conjunto da mortalidade e dos reinternamentos por causa cardíaca. Assim sendo, não respondem diretamente à pergunta se os EAMs que ocorrem nos indivíduos com PP estão associados a maior mortalidade.

De relembrar também que, no estudo de Bull-Bringager et al. [49] anteriormente referido, se tinha chegado à conclusão de que não havia associação entre PP e mortalidade cardiovascular, o que leva a crer que a presença ou ausência de PP não tem impacto estatisticamente significativo na mortalidade por causas cardíacas.

O que é que podemos então concluir com base nos diferentes resultados destes estudos? Antes de responder a esta pergunta, há que atentar em certas especificidades de cada um dos estudos. Observamos que os primeiros estudos referidos [39–41] vão no sentido de estabelecer uma associação entre PP e mais mortalidade cardiovascular, contudo tendiam a não ajustar os resultados para certos factores de risco para desenvolver DAC, tais como hipertensão (tanto basal como episódica durante os

ataques de pânico), dislipidémia, tabagismo, obesidade, diabetes, entre outros, alguns dos quais parecem estar aumentados nos doentes com PP [58–61]. Por outro lado, os estudos mais recentes, que falham em encontrar resultados estatisticamente significativos ou então reportam uma ligeira diminuição da mortalidade por EAMs nestes doentes, tendem a integrar estes factores de risco nos seus resultados, o que pode justificar a diferença observada.

Chamar mais uma vez à atenção que, de todos os estudos referidos, apenas o de Walter et al. [48] responde directamente à pergunta formulada, pelo que, tendo isto em conta e o facto de este ser estatisticamente robusto e de ter uma amostra de grandes dimensões, se considera este como o principal estudo a ter em conta as conclusões.

Uma hipótese que poderia justificar esta eventual diminuição da mortalidade seria o facto de que, dentro do grupo dos indivíduos que sofrem EAMs, os com PP são tipicamente mais jovens do que aqueles sem PP e, portanto, expectavelmente terão melhor saúde cardiovascular que indivíduos mais velhos, ou seja, menor grau de aterosclerose, menos comorbilidades e, à partida, melhores mecanismos para manter a homeostasia. Apesar de vários estudos reportarem um aumento de factores de risco cardiovasculares nos indivíduos com PP (comparativamente a outros indivíduos da sua faixa etária) [59, 60, 62], tais como tabagismo, obesidade, diabetes, dislipidémia ou hipertensão, o facto de serem mais novos faz deles expectavelmente mais aptos a lidar com eventos traumáticos, de que é exemplo um EAM. Ao invés, o facto de os indivíduos sem PP, que são tipicamente mais velhos, poderem ter mais comorbilidades em razão da sua idade faz com que, ao ocorrer um EAM, seja maior a probabilidade de um mau prognóstico, pois pode ocorrer descompensação de outras patologias subjacentes levando a um desfecho fatal. Há, contudo, que ter em conta que a maior parte dos estudos mais recentes aqui referidos ajustou os seus resultados para a idade e algumas patologias comórbidas dos participantes, principalmente as que conferem maior risco cardiovascular, o que poderá inviabilizar este argumento.

Posto isto, e tentado responder à pergunta inicialmente colocada, conclui-se que os indivíduos com PP aparentemente não têm EAM mais fatais que o resto da população, o que equivale a dizer que, comparativamente à média da população, têm mais EAMs, mas não morrem mais desta patologia.

Torna-se então, por fim, relevante perceber quais serão estes mecanismos por de trás da relação entre PP e DAC.

Quais os mecanismos que explicam a associação entre PP e DAC?

Não existe actualmente nenhum modelo totalmente aceite para explicar o mecanismo que medeia a relação entre as perturbações de ansiedade, nomeadamente a PP, e a patologia cardiovascular. Existem, no entanto, várias hipóteses em estudo, que se dividem em dois grandes grupos, os mecanismos comportamentais e os mecanismos fisiopatológicos [55].

A) Mecanismos Comportamentais (Indirectos)

Está estabelecido que a adopção de certos hábitos e comportamentos, como uma dieta saudável, actividade física regular ou adesão à terapêutica prescrita, melhora o prognóstico das doenças cardiovasculares. No entanto, e apesar da pouca evidência científica que existe sobre isto, parece que indivíduos com perturbações de ansiedade têm uma menor probabilidade de adoptar esse tipo de comportamentos, apresentando maior ingestão de produtos com alto teor de colesterol, maior consumo energético total e um estilo de vida mais sedentário com menor nível de actividade física [59, 63]. Além disso, doentes com PP e perturbação de ansiedade generalizada têm mais frequentemente dislipidémia, obesidade e diabetes [60, 62].

Apresentam uma maior incidência de abuso de substâncias, como o tabaco [64], o que é um factor de risco para patologia cardiovascular já bem estabelecido. Têm também uma menor probabilidade de aderir a programas de cessação tabágica, a programas de redução de stress [65] e a programas de reabilitação cardíaca pós-EAM [35]. Todos estes factores comportamentais podem ser relevantes para a explicação da relação entre a PP e a patologia cardiovascular.

B) Mecanismos Fisiopatológicos (Directos)

- Alterações Autonómicas

A homeostasia cardiovascular autonómica é essencial para evitar a patologia cardiovascular, tanto que a diminuição da capacidade de manter essa estabilidade está associada a uma maior mortalidade. Nas perturbações da ansiedade, e em particular na

PP, há uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (o que traduz menor actividade parassimpática e o predomínio do sistema nervoso simpático), e parece indicar uma menor capacidade para manter a homeostase autonómica [66–68]. Para além disso, tanto a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, como a diminuição da sensibilidade do baroreflexo, foram já associadas a um pior prognóstico cardiovascular pós-EAM [69–71].

Nos doentes com PP parece também haver uma redução insuficiente da pressão arterial à noite (padrão não-dipper) [72] e uma maior instabilidade da frequência cardíaca durante o sono [73].

Desta forma, as alterações autonómicas, sobretudo o predomínio da resposta simpática, podem ser um dos mecanismos que associa as perturbações de ansiedade, e em particular a PP, às doenças cardiovasculares.

- Alterações Inflamatórias

As perturbações de ansiedade, incluindo a PP, foram associadas a um aumento da inflamação [74], com elevação de marcadores como PCR, IL6, TNF- α , homocisteína e fibrinogénio [75]. Por outro lado, sabe-se que a inflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento e na progressão da doença cardiovascular, através de vias que envolvem também a PCR, IL1, IL6 e TNF- α e que levam ao desenvolvimento de aterosclerose [76, 77]. Esta associação com vias inflamatórias poderá ser um dos mecanismos explicativos da associação entre as perturbações da ansiedade e o desenvolvimento de doença cardiovascular.

- Alterações Vasculares / Endoteliais

As perturbações de ansiedade foram também associadas a alterações no endotélio vascular, nomeadamente ao compromisso na dilatação da vasculatura, o que sugere disfunção endotelial [78–80]. Também foram associadas a níveis circulantes inferiores de células progenitoras endoteliais, essenciais à manutenção de uma boa função endotelial [81]. Esta disfunção pode estar associada ao desenvolvimento de aterosclerose [82], que é um dos principais mecanismos implicados na doença cardiovascular.

Além disso, a PP foi também associada a uma maior rigidez das paredes arteriais [83], que se verificou ser um predictor de mortalidade cardiovascular [84], assim como um indicador de má saúde cardiovascular [63, 85, 86].

- Disfunção Plaquetária

A activação plaquetária é um mecanismo importante para a aterotrombose e isquémia miocárdica [87]. As perturbações de ansiedade parecem estar relacionadas com alterações na via da serotonina, levando a um aumento deste mediador, com consequente aumento da agregação plaquetária e da vasoconstrição [88, 89]. Este mecanismo pode contribuir para a doença cardiovascular em doentes com perturbações de ansiedade, nomeadamente PP.

Também já foram descritas, em doentes com PP, alterações na agregação plaquetária por mecanismos dependentes do óxido nítrico e da homocisteína [90].

- Alterações Cardiorrespiratórias

Os doentes com PP têm padrões respiratórios mais irregulares que a população em geral [91, 92] e têm hiperventilação basal [93], possivelmente relacionados com a disfunção autonómica já referida. Estas alterações influenciam a regulação da actividade cardíaca e a própria hiperventilação pode precipitar vasoespasma coronário [94, 95].

Os ataques de pânico são eventos precedidos por uma grande instabilidade cardiorrespiratória [96] e provocam alterações significativas e exigentes no sistema cardiorrespiratório, o que pode aumentar o risco cardíaco.

Além disso, doentes com PP que foram submetidos ao teste da respiração de ar com 35% de CO₂ tiveram como resposta aumento da frequência cardíaca, maior tempo de recuperação e maior variabilidade respiratória, em relação aos controlos sem PP [97], o que pode estar relacionado com um maior risco de precipitar SCA nestes doentes.

- Alterações no ritmo cardíaco

Alguns estudos com electrocardiografia sugerem que os doentes com PP têm aumento da variabilidade do intervalo QT [98] e que esta variabilidade é ainda mais marcada durante períodos de hiperventilação [99]. Tiveram também uma maior dispersão das ondas P e do intervalo QT [100, 101]. Estas alterações na repolarização ventricular e na despolarização auricular podem reflectir um aumento do risco de arritmia e morte súbita [102–104], embora ainda não haja estudos que avaliem a correlação entre a PP e o risco de arritmia e morte súbita. Ainda não foi estabelecida a relação entre estas alterações e o risco de SCA.

Conclusão

A PP é uma patologia prevalente nas unidades médicas que lidam com doentes com queixas de toracalgia, sejam elas urgências hospitalares ou consultas de cardiologia. De todos os doentes que recorrem ao SU por toracalgia, entre 20 - 30% têm PP, e se excluirmos os doentes com episódio de SCA, 30% dos doentes com toracalgia no SU têm PP. No entanto o diagnóstico diferencial de outras causas não-cardíacas para a toracalgia (incluindo a PP) muitas vezes não é feito no SU e é protelado para consultas de especialidade.

Para além da semelhança de sintomatologia entre um ataque de pânico e uma SCA, sabe-se actualmente que a PP e DAC são patologias que frequentemente co-existem no mesmo doente. A PP predispõe a um aumento do risco de desenvolver DAC, com a maior parte dos estudos a encontrar um risco 1,5 a 4 vezes superior. Além disso, o número de ataques de pânico também é relevante, uma vez que quanto mais ataques de pânico ocorrem, maior é o risco de desenvolver DAC.

Existe uma miríade de mecanismos tanto fisiopatológicos quanto comportamentais que foram propostos para explicar a associação entre as duas patologias. Não existe, no entanto, consenso quanto a um modelo que explique totalmente esta relação entre a PP e a DAC.

Adicionalmente, esta associação entre a PP e a DAC parece não ser tão evidente para doença arterial estável (i.e. angina estável), e é mais importante para a ocorrência de SCA como o EAM. No entanto os EAMs que ocorrem em indivíduos com PP estão, surpreendentemente, associados a uma menor mortalidade do que aqueles que ocorrem em indivíduos sem PP. Isto equivale a dizer que os indivíduos com PP têm mais risco de vir a desenvolver DAC, com maior ocorrência de EAMs, mas que, no entanto, morrem menos desta doença do que os indivíduos sem PP.

Há várias explicações possíveis para estas conclusões, e ainda são necessários mais estudos para se perceber completamente esta relação entre a DAC e a PP. Por exemplo, faltam mais estudos a avaliar especificamente a taxa de mortalidade das ocorrências de EAM nos doentes com PP.

Agradecimentos

Gostaria, em primeiro lugar, de agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Samuel Pombo, pela oportunidade de desenvolver este trabalho e por todo o apoio prestado.

Em segundo lugar, queria agradecer a toda a minha família, em especial aos meus pais, pelo apoio e preocupação demonstrados não só durante este trabalho final, mas durante todo o decorrer do meu percurso académico.

Por último, um imenso obrigado à Raquel por toda a ajuda e companhia nestes últimos anos.

Bibliografia

1. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, et al (2012) Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 21:169–84.
2. Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, et al (2005) The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:435–443.
3. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, et al (2006) The Epidemiology of Panic Attacks, Panic Disorder, and Agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 63:415–424.
4. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE (2005) Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617–627.
5. Katon W (1984) Panic disorder and somatization. Review of 55 cases. *Am J Med* 77:101–106.
6. Barlow DH, Vermilyea J, Blanchard EB, et al (1985) The phenomenon of panic. *J Abnorm Psychol* 94:320–328.
7. Carter C, Maddock R, Amsterdam E, et al (1992) Panic Disorder and Chest Pain in the Coronary Care Unit. *Psychosomatics* 33:302–309.
8. Yingling KW, Wulsin LR, Arnold LM, Rouan GW (1993) Estimated prevalences of panic disorder and depression among consecutive patients seen in an emergency department with acute chest pain. *J Gen Intern Med* 8:231–235.
9. Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, et al (1996) Panic disorder in emergency department chest pain patients: Prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. *Am J Med* 101:371–380.
10. Worthington JJ, Pollack MH, Otto MW, et al (1997) Panic disorder in emergency ward patients with chest pain. *J Nerv Ment Dis* 185:274–276.
11. Katon W, Hall ML, Russo J, et al (1988) Chest pain: Relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *Am J Med* 84:1–9.
12. Cormier L, Katon W, Russo J, et al (1988) Chest pain with negative cardiac diagnostic studies. Relationship to psychiatric illness. *J Nerv Ment Dis* 176:351–358.
13. Basha I, Mukerji V, Langevin P, et al (1990) Atypical Angina in Patients with Coronary Artery Disease Suggests Panic Disorder. *Int J Psych Med* 19:341–346.

14. McCroskery JH, Malloy TE, Lantinga LJ, et al (1991) Mitral valve prolapse and neuroticism in chest pain patients with normal and diseased coronary arteries. *Int J Psychiatry Med* 21:233–244.
15. Carney RM, Freedland KE, Ludbrook PA, et al (1990) Major depression, panic disorder, and mitral valve prolapse in patients who complain of chest pain. *Am J Med* 89:757–760.
16. Carter C, Maddock R, Zoglio M, et al (1994) Panic disorder and chest pain: a study of cardiac stress scintigraphy patients. *Am J Cardiol* 74:296–298.
17. Dammen T, Arnesen H, Ekeberg O, et al (1999) Panic disorder in chest pain patients referred for cardiological outpatient. *J Intern Med* 245:497–507.
18. Valkamo M, Hintikka J, Niskanen L, Viinamäki H (2001) Psychiatric morbidity and the presence and absence of angiographic coronary disease in patients with chest pain. *Acta Psychiatr Scand* 104:391–396.
19. Beitman BD, Basha I, Flaker G, et al (1987) Atypical or Nonanginal Chest Pain: Panic Disorder or Coronary Artery Disease? *Arch Intern Med* 147:1548–1552.
20. Wulsin LR, Hillard JR, Geier P, et al (1988) Screening Emergency Room Patients With Atypical Chest Pain For Depression And Panic Disorder. *J Psychiatry Med* 18:315–323.
21. Ayuso Mateos JL, Bayou Perez C, Carrasco JSD, Olivares D (1989) Atypical chest pain and panic disorder. *Psychother Psychosom* 52:92–95.
22. Kushner MG, Beitman BD, Beck NC (1989) Factors predictive of panic disorder in cardiology patients with chest pain and no evidence of coronary artery disease: a cross- validation. *J Psychosom Res* 33:207–215.
23. Wulsin LR, Arnold LM, Hillard JR (1991) Axis I disorders in ER patients with atypical chest pain. *Int J Psychiatry Med* 21:37–46.
24. Wulsin LR, Liu T, Storrow A, et al (2002) A randomized, controlled trial of panic disorder treatment initiation in an emergency department chest pain center. *Ann Emerg Med* 39:139–143.
25. Beitman BD, Lamberti JW, Mukerji V, et al (1987) Panic disorder in patients with angiographically normal coronary arteries. *Psychosom J Consult Liaison Psychiatry* 28:480–484.
26. Mukerji V, Beitman BD, Alpert MA, et al (1987) Panic disorder: a frequent occurrence in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Angiology* 38:236–240.

27. Beitman BD, Mukerji V, Lamberti JW, et al (1989) Panic disorder in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 63:1399–403.
28. Potts SG, Bass CM (1995) Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries: a long-term follow-up study. *Psychol Med* 25:339–347.
29. Fleet RP, Lavoie K, Beitman BD (2000) Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *J Psychosom Res* 48:347–356.
30. Frasure-Smith N, Lespérance F (2008) Depression and Anxiety as Predictors of 2-Year Cardiac Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Arch Gen Psychiatry* 65:62–71.
31. Bankier B, Januzzi JL, Littman AB (2004) The High Prevalence of Multiple Psychiatric Disorders in Stable Outpatients. *Psychosom Med* 66:645–650.
32. Annagür BB, Avci A, Demir K, Uygur ÖF (2015) Is there any difference between the early age myocardial infarction and late age myocardial infarction in terms of psychiatric morbidity in patients who have survived acute myocardial infarction? *Compr Psychiatry* 57:10–15.
33. Todaro JF, Shen B-J, Raffa SD, et al (2007) Prevalence of anxiety disorders in men and women with established coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 27:86–91.
34. Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, et al (2013) Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes* 11:37.
35. McGrady A, McGinnis R, Badenhop D, et al (2009) Effects of depression and anxiety on adherence to cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 29:358–364.
36. Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, et al (1998) Panic disorder in coronary artery disease patients with noncardiac chest pain. *J Psychosom Res* 44:81–90.
37. Parker GB, Owen CA, Brotchie HL, Hyett MP (2010) The impact of differing anxiety disorders on outcome following an acute coronary syndrome: Time to start worrying? *Depress Anxiety* 27:302–309.
38. Tully PJ, Penninx BW (2012) Depression and Anxiety Among Coronary Heart Disease Patients: Can Affect Dimensions and Theory Inform Diagnostic

- Disorder-Based Screening? *J Clin Psychol* 68:448–461.
39. Coryell W, Noyes R, Clancy J (1982) Excess Mortality in Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 39:701–703.
 40. Coryell W (1988) Panic disorder and mortality. *Psychiatr Clin North Am* 11:433–40.
 41. Coryell W, Noyes R, House JD (1986) Mortality among outpatients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 143:508–510.
 42. Haines AP, Imeson JD, Meade T. W (1987) Phobic anxiety and ischaemic heart disease. *BMJ* 295:297–9.
 43. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al (1994) Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 89:1992–1997.
 44. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST (1994) Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The normative aging study. *Circulation* 90:2225–2229.
 45. Weissman MM, Markowitz JS, Ouellette R, et al (1990) Panic Disorder and Cardiovascular/Cerebrovascular: Results From a Community Survey. *Am J Psychiatry* 147:1504–1508.
 46. Gomez-Camirero A, Blumentals WA, Russo LJ, et al (2005) Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed care database. *Psychosom Med* 67:688–91.
 47. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al (2007) Panic Attacks and Risk of Incident Cardiovascular Events Among Postmenopausal Women in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 64:1153–1160.
 48. Walters K, Rait G, Petersen I, et al (2008) Panic disorder and risk of new onset coronary heart disease, acute myocardial infarction, and cardiac mortality: Cohort study using the general practice research database. *Eur Heart J* 29:2981–2988.
 49. Bull Bringager C, Arnesen H, Friis S, et al (2008) A long-term follow-up study of chest pain patients: Effect of panic disorder on mortality, morbidity, and quality of life. *Cardiology* 110:8–14.
 50. Chen Y-H, Tsai S-Y, Lee H-C, Lin H-C (2009) Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 71:798–804.
 51. Batelaan NM, ten Have M, van Balkom AJLM, et al (2014) Anxiety disorders

- and onset of cardiovascular disease: The differential impact of panic, phobias and worry. *J Anxiety Disord* 28:252–258.
52. Tully PJ, Turnbull DA, Beltrame J, et al (2015) Panic disorder and incident coronary heart disease: a systematic review and meta-regression in 1131612 persons and 58111 cardiac events. *Psychol Med* 45:2909–20.
 53. Caldirola D, Schruers KR, Nardi AE, et al (2016) Is there cardiac risk in panic disorder? An updated systematic review. *J Affect Disord* 194:38–49.
 54. Lenze EJ, Wetherell JL (2011) A lifespan view of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 13:381–399.
 55. Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, et al (2016) Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep* 18:101.
 56. Fleet RP, Beitman BD (1998) Cardiovascular death from panic disorder and panic-like anxiety: A critical review of the literature. *J Psychosom Res* 44:71–80.
 57. Parker G, Hyett M, Hadzi-Pavlovic D, et al (2011) GAD is good? Generalized anxiety disorder predicts a superior five-year outcome following an acute coronary syndrome. *Psychiatry Res* 188:383–389.
 58. Huffman JC, Pollack MH, Stern TA (2002) Panic Disorder and Chest Pain: Mechanisms, Morbidity, and Management. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 4:54–62.
 59. Bonnet F, Irving K, Terra J-L, et al (2005) Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 178:339–344.
 60. Kinley DJ, Lowry H, Katz C, et al (2015) Depression and anxiety disorders and the link to physician diagnosed cardiac disease and metabolic risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 37:288–293.
 61. Simon GE, Korff M Von, Saunders K, et al (2006) Association Between Obesity and Psychiatric Disorders in the U.S. Adult Population. *Arch Gen Psychiatry* 63:824–830.
 62. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, et al (2006) Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 63:824–30.
 63. Muotri RW, Bernik MA (2014) Panic disorder and exercise avoidance. *Rev Bras Psiquiatr* 36:68–75.
 64. Cosci F, Knuts IJ, Abrams K, et al (2010) Cigarette smoking and panic: a critical

- review of the literature. *J Clin Psychiatry* 71:606–615.
65. Kuhl EA, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC (2009) Relation of Anxiety and Adherence to Risk-Reducing Recommendations Following Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 103:1629–1634.
 66. Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ-A, Kemp AH (2014) Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front psychiatry* 5:80.
 67. Diveky T, Pavlov JP, Latalova K, et al (2012) Heart rate variability spectral analysis in patients with panic disorder compared with healthy controls. *Neuro Endocrinol Lett* 33:156-166.
 68. Klein E, Cnaani E, Harel T, et al (1995) Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 37:18–24.
 69. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, et al (2009) Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13:299–307.
 70. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al (2001) Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias. *Circulation* 103:2072–2077.
 71. Frenneaux MP (2004) Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 90:1248–1255.
 72. Alici H, Ercan S, Bulbul F, et al (2014) Circadian blood pressure variation in normotensive patients with panic disorder. *Angiology* 65:747–749.
 73. Fisher A, Woodward S (2014) Cardiac stability at differing levels of temporal analysis in panic disorder, post-traumatic stress disorder, and healthy controls. *Psychophysiology* 51:1–16.
 74. Hoge EA, Brandstetter K, Moshier S, et al (2009) Broad spectrum of cytokine abnormalities in Panic disorder and Posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 26:447–455.
 75. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, et al (2006) Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: The ATTICA Study. *Atherosclerosis* 185:320–326.
 76. Moyer CF, Sajuthi D, Tulli H, Williams JK (1991) Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis. *Am J Pathol* 138:951–960.
 77. Hohensinner PJ, Niessner A, Huber K, et al (2011) Inflammation and cardiac

- outcome. *Curr Opin Infect Dis* 24:259–264.
78. Belem Da Silva CT, Vargas Da Silva AM, Costa M, et al (2015) Increased anxiety levels predict a worse endothelial function in patients with lifetime panic disorder: Results from a naturalistic follow-up study. *Int J Cardiol* 179:390–392.
 79. Narita K, Murata T, Hamada T, et al (2007) Interactions among higher trait anxiety, sympathetic activity, and endothelial function in the elderly. *J Psychiatr Res* 41:418–427.
 80. Mercer DA, Lavoie KL, Ditto B, et al (2014) The interaction between anxiety and depressive symptoms on brachial artery reactivity in cardiac patients. *Biol Psychol* 102:44–50.
 81. Felice F, Stefano R, Pini S, et al (2015) Influence of depression and anxiety on circulating endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 30:183–188.
 82. Drexler H (2010) Endothelial dysfunction: Potential clinical implications. *Minerva Med* 101:271–283.
 83. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, et al (2012) Increased pulse wave velocity in patients with panic disorder: Independent vascular influence of panic disorder on arterial stiffness. *J Psychosom Res* 73:145–148.
 84. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:1318–1327.
 85. Caldirola D, Namia C, Micieli W, et al (2011) Cardiorespiratory response to physical exercise and psychological variables in panic disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 33:385–389.
 86. Schmidt N, Lerew D, Santiago H, et al (2000) Effects of heart-rate feedback on estimated cardiovascular fitness in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 12:59–66.
 87. Vidović A, Grubišić-Ilić M, Kozarić-Kovačić D, et al (2011) Exaggerated platelet reactivity to physiological agonists in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 36:161–172.
 88. Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug JE (1999) Serotonin Is Associated with Coronary Artery Disease and Cardiac Events. *Circulation* 483–489.
 89. Neumeister A, Bain E, Nugent AC, et al (2004) Reduced Serotonin Type 1A Receptor Binding in Panic Disorder. *J Neurosci* 24:589–591.

90. Yapislar H, Aydogan S, Ozüm Ü (2012) Biological understanding of the cardiovascular risk associated with major depression and panic disorder is important. *Int J Psychiatry Clin Pract* 16:27–32.
91. Caldirola D, Bellodi L, Caumo A, et al (2004) Approximate Entropy of Respiratory Patterns in Panic Disorder. *Am J Psychiatry* 161:79–87.
92. Wilhelm FH, Trabert W, Roth WT (2001) Physiologic instability in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 49:596–605.
93. Grassi M, Caldirola D, Vanni G, et al (2013) Baseline respiratory parameters in panic disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* 146:158–173.
94. Fujii H, Yasue H, Okumura K, et al (1988) Hyperventilation-induced simultaneous multivessel coronary spasm in patients with variant angina: An echocardiographic and arteriographic study. *J Am Coll Cardiol* 12:1184–1192.
95. Girotti LA, Crosatto JR, Messuti H, et al (1982) The hyperventilation test as a method for developing successful therapy in Prinzmetal's angina. *Am J Cardiol* 49:834–841.
96. Meuret A, Rosenfield D, Wilhelm F, et al (2011) Do Unexpected Panic Attacks Occur Spontaneously? *Biol Psychiatry* 70:985–991.
97. Niccolai V, Duinen M, Griez E (2008) Objective and Subjective Measures in Recovery From a 35% Carbon Dioxide Challenge. *Can J Psychiatry* 53:737–744.
98. Yeragani VK, Pohl R, Jampala V., et al (2000) Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res* 93:225–235.
99. Sullivan GM, Kent JM, Kleber M, et al (2004) Effects of hyperventilation on heart rate and QT variability in panic disorder pre- and post-treatment. *Psychiatry Res* 125:29–39.
100. Atmaca M, Yavuzkir M, Izci F, et al (2012) QT wave dispersion in patients with panic disorder. *Neurosci Bull* 28:247–252.
101. Yavuzkir M, Atmaca M, Dagli N, et al (2007) P-wave dispersion in panic disorder. *Psychosom Med* 69:344–347.
102. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, et al (2000) Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 23:852–858.
103. Manttari M, Oikarinen L, Manninen V, Viitasalo M (1997) QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart* 78:268–272.

104. Tomaselli G, Beuckelmann D, Calkins H, et al (1994) Sudden cardiac death in heart failure: The role of abnormal repolarization. *Circulation* 90:2534–2539.

Anexos

Anexo 1: Critérios de Diagnóstico para Perturbação de Pânico, segundo DSM-5:

A. Ataques de pânico inesperados e recorrentes. Um ataque de pânico é um aumento abrupto de medo ou desconforto intenso que atinge um pico dentro de minutos, e durante o qual ocorrem quatro (ou mais) dos seguintes sintomas:

Nota: O aumento abrupto pode ocorrer a partir de um estado de calma ou de um estado de ansiedade.

1. Palpitações ou batimentos cardíacos acelerados
2. Transpiração
3. Tremores ou agitação
4. Sensações de falta de ar ou sufocamento
5. Sentimentos de asfixia
6. Dor ou desconforto no peito
7. Náusea ou desconforto abdominal
8. Sensação de tontura, instabilidade ou desmaios
9. Calafrios ou sensações de calor
10. Parestesias (dormência ou formigueiro)
11. Desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (estar separado de si mesmo)
12. O medo de perder o controlo ou "ficar maluco"
13. Medo de morrer

Nota: Os sintomas específicos da cultura (por exemplo, zumbido, dor no pescoço, dor de cabeça, gritos ou choro incontrolláveis) podem ser vistos. Tais sintomas não devem contar como um dos quatro sintomas necessários.

B. Pelo menos um dos ataques foi seguido por 1 mês (ou mais) de um ou de ambos os seguintes:

1. Preocupação persistente com ataques de pânico adicionais ou com as suas consequências (por exemplo, perder o controlo, ter um ataque cardíaco, "ficar maluco").

2. Uma mudança significativa mal adaptada no comportamento relacionado com os ataques (por exemplo, comportamentos projectados para evitar ter ataques de pânico, como evitar o exercício ou situações não familiares).

C. A perturbação não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, uma droga de abuso, medicamento) ou de outra condição médica (por exemplo, hipertiroidismo, doenças cardiopulmonares).

D. A perturbação não é melhor explicada por outra perturbação mental (por exemplo, os ataques de pânico não ocorrem apenas em resposta a situações sociais temidas, como na perturbação da ansiedade social; em resposta a objectos ou situações fóbicas circunscritas, como na fobia específica; em resposta a obsessões, como na perturbação obsessivo-compulsiva; em resposta a memórias de eventos traumáticos, como na perturbação de stress pós-traumático; em resposta à separação de pessoas próximas, na perturbação da ansiedade de separação).